



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 43 23 616 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
A 61 K 7/06

21 Aktenzeichen: P 43 23 616.2
22 Anmeldetag: 12. 7. 93
43 Offenlegungstag: 19. 1. 95

DE 43 23 616 A 1

71 Anmelder:
Schreiner, Edelgard, 15234 Frankfurt, DE
74 Vertreter:
Wehlan, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 10247
Berlin

72 Erfinder:
gleich Anmelder
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:
NICHTS ERMITTELT

54 Mittel zur Regenerierung des Haares

57 Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Regenerierung des
Haares, zur Verminderung des Haarausfalls und zur Stimu-
lierung des Haarwachstums. Als wirksame Mittel werden
Nukleinsäuren, ihre Bausteine oder ihre Derivate eingesetzt.

DE 43 23 616 A 1

Die Erfindung betrifft ein neues Mittel zur Regenerierung des Haares, zur Verminderung des Haarausfalls und zur Stimulierung des Haarwachstums, Verfahren zur Herstellung des Mittels und seine Verwendung.

Die Bemühungen der pharmazeutischen und der kosmetischen Industrie richten sich seit jeher auch auf Haarwuchs- und Haarerneuerungsmittel und auf Mittel, die zumindest den Haarausfall vermindern bzw. die Wirkung der Alopezie verhindern oder reduzieren.

Die herkömmlichen topischen Haarwuchs- bzw. Haarwiederherstellungsmittel bestehen im allgemeinen aus einem oder mehreren Wirkstoffen, die einen vorteilhaften Effekt auf die Haarfollikel ausüben sollen, aus Trägersystemen für den Wirkstoff und gegebenenfalls aus Hilfsstoffen, die — je nach Anwendungsart des Mittels — in Haarwässern, Lotionen, Shampoos, Gelen, Einreibungen oder Cremes verabreicht werden.

Bekanntlich besitzt der Mensch etwa 100 000 Haare, von denen er täglich etwa 50 verliert. Wenn der Haarbestand erhalten werden soll, müssen sich Ausfall und Erneuerung die Waage halten.

Das Haarsystem ist auch als Mikrokosmos bezeichnet worden, in dem in zyklischen Perioden sich das einzelne Haar bildet, wächst und ausfällt:

Der etwa drei Jahre dauernden aktiven Periode — Wachstumszeit, Anagenphase — folgt eine Übergangsperiode (Katagenphase) von wenigen Wochen und eine mehrere Monate anhaltende Ruheperiode (Telogenphase).

Da die Haarzyklen nicht synchron verlaufen und demzufolge sich niemals alle Haare in der gleichen Entwicklungsperiode befinden — für das normale Haarwurzelmuster gilt, daß etwa 80% der Haare sich in der Wachstumsphase, 1% in der Übergangs- und etwa 20% in der Ruheperiode befinden — bleibt über längere Zeiträume der Haarbestand erhalten (Lehnert, W.: Haar — Wachstum, Ausfall, Behandlung, Pflege; Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1985).

Wenn die Zahl der ausfallenden Haare höher liegt als die der neu gebildeten, wird von vermehrtem Haarausfall (Effluvium) gesprochen — einem Zustand, der zu bleibendem Haarausfall und zu den verschiedenen Formen der Alopezie führen kann.

Unter den Faktoren, die zu einer mehr oder weniger starken Alopezie führen können, werden — neben den genetisch bedingten — vor allem solche genannt, die den Hormonhaushalt betreffen oder die Ernährungsweise, von Wärme- bzw. Strahlungsbehandlungen oder Infektionskrankheiten herrühren, endokrine und nervlich bedingte Faktoren darstellen oder solche, die auf Medikamenten-Nebenwirkungen zurückzuführen sind, wie Zytostatika oder arsenhaltige Präparate oder auf Vergiftungserscheinungen (Alopecia toxica). Belegt sind auch Haarausfallerscheinungen bei Leberstörungen, bei Eisenmangel oder bei Schilddrüsenerkrankungen. Besonders verbreitet ist der, oft mit Juckreiz verbundene, Haarausfall bei Kopfschuppenbildung.

Die herkömmlichen Haarwuchsstimulierungs- bzw. Haarwiederherstellungsmittel umfassen beispielsweise Hormonpräparate, wie Östradiol; Vitamine, wie die Vitamine A, E, F und H (z. B. WO 90/12560); Aminosäuren, wie Serin oder Methionin; Vasodilationsmittel, wie Acetylcholin-Präparationen; Mittel zur Verminderung der Schuppenbildung; Fettsäuren, Drogenextrakte, höherkettige Alkohole oder organische heterozyklische Verbindungen.

Versuche, in den Hormonhaushalt einzugreifen und insbesondere die androgenetische Alopezie durch die Anwendung von beispielsweise Östrogenen bzw. Antiandrogenen zu beeinflussen (DE-OS 33 38 339, DE-PS 37 38 620) sind wegen zahlreicher Nebenerscheinungen (z. B. Beeinträchtigung des sexuellen Verhaltens durch Abnahme der Gesamtspermienzahl), jedoch nicht unbedenklich (DE-OS 39 12 637, DE-OS 39 15 133).

Durch die Verwendung von Phytohormonen, beispielsweise solchen, die aus der Ginsengpflanze gewonnen werden und die den weiblichen Östrogenen verwandte pflanzliche Hormone enthalten, sollen sich derartige Nachteile vermeiden lassen (DE-OS 39 12 637).

Unter den vielen organischen Verbindungen werden insbesondere den Piperidiny-pyrimidinen (z. B. dem "Minoxidil" — US-PS 3382247, US-PS 4139619), WO 83/02558, DE-OS 37 39 207, DE 38 16 447) bei der Haarerneuerung Erfolge zugeschrieben, da sie sich bei der Förderung der Haarfollikel-Aktivität als wirksam erwiesen haben sollen. Bedenken gegen diese Substanzklasse sind deshalb erhoben worden, weil es sich um Mittel mit vasodilatatorischen Eigenschaften handelt, Erfolge bei der Wiederherstellung des Haares jedoch erst nach einem relativ langen Zeitraum — 12 Monate und mehr — eingetreten sind und von Fachkreisen über das Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen berichtet wurde (DE-OS 39 15 133; Drugs 33 (1987), S. 107 — 122). Zur Vermeidung dieser Nachteile ist deshalb die Anwendung von Minoxidil in Kombination mit Antiandrogenen vorgeschlagen worden (DE-OS 39 15 133).

Es sind auch Haarwiederherstellungsmittel auf weitgehend pflanzlicher Grundlage beschrieben worden, deren Grundsubstanzen bzw. Wirkstoffe Pflanzenextrakte darstellen, darunter auch die von Brennesselblättern (EP 498924, DE 40 28 696, DE 41 21 778) und Brennesselwurzeln (WO 90/12560). Auch Brennessel-Haarwasser sind bekannt (Pahlow, M.: Heilpflanzen heute, Gräfe und Unzer Verlag München, 1980, S. 61).

In mehreren haarwachstumsfördernden Mitteln und in Mitteln zur Nagel-, Haut- und Haarpflege wird auch Lecithin als Bestandteil der Gemische aufgeführt (z. B. DE-OS 31 09 420, DE-OS 32 22 016, DE-OS 38 14 839, DE-OS 39 04 751, WO 90/12560).

5'-Desoxy-5'-methylthioadenosin und S-Adenosylmethionin als Mittel zur Förderung des Haarwuchses sind in der EP-PS 387757 beschrieben worden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues kosmetisches Mittel, insbesondere ein neues topisch anwendbares Mittel zur Regenerierung des Haares zur Verfügung zu stellen und Verfahren zur Herstellung dieses Mittels zu entwickeln.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Nukleinsäuren, ihre Bausteine oder ihre Derivate eingesetzt werden. Diese erfindungsgemäßen Mittel — Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-) nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP,

UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen — werden in den in den Beispielen beschriebenen Lösungen oder unter Zuhilfenahme bekannter Hilfsstoffe in Form von Lösungen, Einreibungen, Lotionen, Salben, Gelen, Cremes, Pasten oder Shampoos und auch als Haarpflegemittel angewendet.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß die erfindungsgemäß eingesetzten Mittel eine stimulierende Wirkung auf das Wachstum und die Regenerierung des Haares ausüben, sowohl im Effluvium als auch in späteren Stadien vermehrten Haarausfalls. Bereits im Tierversuch an Wistar-Ratten wurde nachgewiesen, daß in der mit den erfindungsgemäßen Mitteln behandelten Gruppe das Haarwachstum schneller erfolgt als in einer Vergleichsgruppe.

Der erfindungsgemäße Extrakt als wäßriger Auszug geht auf Produkte der Natur zurück und kann als physiologisch unbedenklich gelten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich auch in Kombination mit anderen Haarwiederherstellungsbzw. Haarpflegemitteln anwenden.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform wird die Nukleinsäure-Lösung mit einem Mariendistelfrüchte-Extrakt, in einer weiteren Ausführungsform zusätzlich mit einem Brennesselwurzel-Extrakt kombiniert. Der Vorteil dieser Mischung liegt darin, daß der pH-Wert der Lösung im sauren Bereich gehalten wird, wodurch zusätzlich eine glättende Wirkung auf den Haarschaft erreicht wird.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden in den in den Beispielen beschriebenen Lösungen oder unter Zuhilfenahme bekannter Trägerstoffe oder Hilfsmittel in Form von Lösungen, Einreibungen, Lotionen, Gelen, Salben, Cremes, Pasten oder Shampoos und auch als Haarpflegemittel angewendet.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Aus Nukleinsäuren, ihren Bausteinen oder ihren Derivaten werden durch hochtouriges Rühren wäßrige Lösungen/Suspensionen hergestellt. Auf diese Weise werden 20-%-ige Vorratslösungen bereitet. Die Lösungen müssen frei von zweiwertigen Kationen sein. Zweckmäßigerweise empfiehlt sich der Zusatz von 1 bis 10 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), pH 8. Aus diesen Vorratslösungen werden Zubereitungen formuliert, die einen Gehalt von 0,01 bis 5% Wirkstoff aufweisen.

Beispiel 2

Wie in Beispiel 1 werden Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin

(G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen in Lösung gebracht.

Daraus werden wie im Beispiel 1 Vorratslösungen und Formulierungen bereitet.

Beispiel 3

180 g Mariendistelfrüchte (Stechkörner; Silybi Mariae Fructus, Fructus Cardui Mariae) werden mit 900 ml kochendem Wasser extrahiert und danach noch 10 Minuten im Ultraschallbad gehalten. Das Gemisch wird zentrifugiert und danach filtriert.

Diese Lösung an Mariendistelfrüchte-Extrakt wird mit einer nach den Beispielen 1 und 2 hergestellten Lösung vereinigt.

Beispiel 4

180 g Brennesselwurzel (*Urtica dioica*) werden mit 1800 ml kochendem Wasser extrahiert und danach noch 10 Minuten im Ultraschallbad gehalten. Das Gemisch wird filtriert und mit einer nach den Beispielen 1 und 2 erhaltenen wäßrigen Vorratslösung vereinigt.

Beispiel 5

5 männliche Wistar-Ratten vom gleichen Wurf werden im Alter von 30 Tagen auf dem Rücken rasiert. 3 von ihnen erfahren eine täglich eine 4 Wochen lange Behandlung

- a) mit einer nach den Beispielen 1 oder 2 erhaltenen Lösung
- b) mit einer Lösung nach Beispiel 3
- c) mit einer Lösung nach Beispiel 4.

Der Haarwiederherstellungseffekt wird visuell begutachtet. Dabei ist zu beobachten, daß die Versuchstiere gegenüber denen der Kontrolle (unbehandelt) nach 20 Tagen einen deutlichen Vorsprung aufweisen, der sich bis zur vierten Woche weiter verstärkt.

Beispiel 6

Eine Kopfhautbehandlung an sechs Testpersonen, die unter Irritationen der Kopfhaut leiden, wird mit den Lösungen a), b) und c) des Beispiels 5 so vorgenommen, daß einmal täglich die betroffenen Hautpartien sorgfältig eingerieben werden. Nach zehn Behandlungstagen war eine deutliche Verbesserung des dermatologischen Befundes festzustellen. Nach zwanzig Tagen Behandlung waren die Irritationen der Kopfhaut, wie trockene und feuchte Schuppenbildung, übermäßige Talg- und Fettabsonderung oder Pickelbildung beseitigt, so daß die Kopfhaut in einem dermatologisch befundfreien Zustand vorgefunden wurde.

Patentansprüche

1. Mittel zur Regenerierung des Haares, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Nukleinsäuren, ihren Bausteinen oder ihren Derivaten.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksame Verbindungen Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside,

Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-) nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1 und 2 mit einem Gehalt an Wirkstoff von 0,01 bis 5 Gew.-%.

4. Mittel nach Anspruch 1 bis 3, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an Mariendistel-früchte-Extrakt.

5. Mittel nach Anspruch 1 bis 3, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an Brennesselwurzel-Extrakt.

6. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Regenerierung des Haares, dadurch gekennzeichnet, daß wäßrige Lösungen von Nukleinsäuren, ihren Bausteinen oder ihren Derivaten eingesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleo-Proteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen eingesetzt und aus den gebildeten Lösungen Zubereitungen formuliert werden.

8. Verfahren nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweilige Zubereitung zusätzlich mit Mariendistelfrüchte-Extrakt versehen wird.

9. Verfahren nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen zusätzlich mit Brennesselwurzel-Extrakt versehen werden.

10. Verwendung von Nukleinsäuren, ihren Bausteinen oder ihren Derivaten als Mittel zur Regenerierung des Haares.

11. Verwendung von Nukleinsäuren, ihrer Bausteine bzw. ihrer Spaltprodukte oder ihrer Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nu-

kleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen als Mittel zur Regenerierung des Haares.